



FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

Trabajo fin de grado

Las incretinas como diana para el diseño de nuevos
fármacos antidiabéticos

Alumno: Lidia Fernández Culebras

DNI: 52901940-P

Tutor: Mercedes Villacampa Sanz

Convocatoria: Junio de 2015

Resumen

La diabetes tipo II es una epidemia a nivel mundial cuyo número de afectados se ha visto incrementado en los últimos años, lo que presenta un importante desafío terapéutico. Una de las últimas tendencias es el estudio de las incretinas y sus análogos para el tratamiento de esta enfermedad, pero presentan el inconveniente de su reducida biodisponibilidad oral y bajo tiempo de semivida plasmática. En esta revisión se describen los últimos avances que permiten minimizar estos inconvenientes para poder emplear en clínica las incretinas y los inhibidores de la enzima encargada de degradarlas.

Objetivos

- Destacar la importancia de la diabetes como problema de salud en alza que afecta a toda la población mundial.
- Explicar las posibilidades que ofrecen las incretinas para el tratamiento de la diabetes tipo II.
- Describir los fármacos basados en las incretinas (ya comercializados o aún en investigación) y explicar qué ventajas o inconvenientes tienen con respecto a otros tratamientos.

Metodología

Se ha realizado una revisión sistemática de documentos publicados en distintas revistas científicas relacionados con diabetes tipo II, las incretinas y los inhibidores de la dipeptidil peptidasa IV, así como de otras revisiones y estudios clínicos.

Introducción

La diabetes es una enfermedad crónica que cursa con altos niveles en sangre de glucosa. El tipo más común a nivel mundial es la diabetes mellitus tipo II (DM2), caracterizado por la resistencia de hepatocitos, adipocitos y células musculares a la acción de la insulina, por lo que la glucosa no se almacena en estos tejidos dando lugar a una hiperglucemia que puede desembocar en problemas cardiacos, circulatorios, oculares y renales entre otros¹. La diabetes tipo II o no insulino-dependiente supone un 80-90% de los casos de diabetes.

Esta enfermedad se diagnostica principalmente mediante dos métodos: midiendo los niveles de glucosa en sangre en ayuno o mediante la determinación de HbA1c (hemoglobina glucosilada). Este último método nos permite conocer los niveles promedio de glucosa en sangre de los últimos tres meses, por lo que es de gran importancia ya que nos permite realizar un seguimiento de los pacientes en tratamiento.

La obesidad asociada a la predisposición genética es la causa primaria de desarrollo de la diabetes tipo II, lo que explica el aumento en la incidencia global de esta enfermedad. En el año 2000, el número de adultos con esta enfermedad se estimó en unos 150 millones de personas y se prevé que en 2030 el número de enfermos ascenderá hasta 230 millones².

El tratamiento de la diabetes tipo II se basa en tres pilares fundamentales: seguimiento de un plan de alimentación equilibrado, práctica de ejercicio físico regular y tratamiento farmacológico personalizado. El tratamiento farmacológico más común para tratar esta enfermedad consiste en el empleo de hipoglucemiantes orales como las biguanidas, sulfonilureas, inhibidores de las α -glucosidasas y tiazolidinonas. Sin embargo, estos fármacos tienen importantes efectos adversos como molestias gastrointestinales, alteraciones hematológicas (como agranulocitosis o anemia aplásica) o inducción de episodios de hipoglucemia, efecto adverso muy grave que puede conducir a la muerte³.

Además de esto, los fármacos convencionales dejan de lado muchos de los problemas derivados de la diabetes tipo II tales como la disminución de la sensibilidad de las células β -pancreáticas a la glucosa, la disminución en el número o funcionalidad de las células β o el incremento de la producción de glucosa mediante la gluconeogénesis debido a un incremento en la secreción del glucagón⁴.

Debido a estas carencias en los fármacos incluidos en las guías farmacoterapéuticas actuales hoy en día continúa la investigación y desarrollo de nuevos fármacos antidiabéticos que mejoren a los usados actualmente. En este trabajo vamos a tratar los fármacos relacionados con las incretinas, más concretamente los agonistas del receptor GLP-1 y los inhibidores de la dipeptidil peptidasa IV (DPP-IV).

La DPP-IV es la enzima encargada de inactivar el péptido similar a glucagón tipo 1 (abreviado a partir de ahora como GLP-1 por sus siglas en inglés) mediante el corte del extremo amino-terminal de la hormona, por lo que la inhibición de DPP-IV es una estrategia para prolongar la acción *in vivo* de la GLP-1.

El concepto “incretina” surgió en 1986 a partir de estudios que demostraron una mayor respuesta de la glucosa oral en comparación con la concentración equivalente de glucosa intravenosa. Se denominó incretinas a las hormonas secretadas en el intestino como respuesta a la ingesta de alimentos. De todas las incretinas nos interesa GLP-1⁵.

GLP-1 pertenece a una superfamilia de péptidos de glucagón y por tanto existe cierta homología entre ambas moléculas: GLP-1 proviene del precursor proglucagón. El gen del proglucagón se expresa en las células L del intestino delgado⁶; la transcripción del gen está regulada por la presencia de nutrientes, ácidos grasos y fibra en el intestino.

Si este proglucagón es hidrolizado por las células α -pancreáticas, dará lugar al glucagón, mientras que si es hidrolizado por las células L, dará lugar a la hormona GLP-1-(1-37). Posteriormente se escinden los seis primeros aminoácidos dando lugar a dos péptidos: GLP-1-(7-37) y GLP-1-(7-36)NH₂, forma aminada del anterior péptido⁷. Una vez secretado, GLP-1-(7-36)NH₂ (forma responsable del 80% de la bioactividad de la hormona⁸) es rápidamente metabolizado por DPP-IV, que actúa degradando el extremo N-terminal mediante el corte en la posición 2 (correspondiente alanina), para dar lugar a GLP-1-(9-36)NH₂. Esto sumado al rápido aclaramiento renal de las incretinas es la causa de la corta semivida de las formas activas de GLP-1 en sangre. GLP-1-(9-36)NH₂ es la forma predominante en plasma ya que tiene un tiempo de vida media mayor que las demás. Puede funcionar como agonista débil del receptor de GLP-1.

Posteriormente, GLP-1-(9-36)NH₂ es metabolizada para dar lugar a GLP-1-(28-36), cuyos efectos en ratones son más leves que los de la GLP-1-(7-36)NH₂ aunque también reducen la síntesis de glucosa hepática y su liberación y previene de aumentar de peso.

El conocido como “efecto incretina” se basa en la liberación de GLP-1 desde las células α -pancreáticas cuando la glucemia es elevada. La unión de GLP-1 a su receptor en el páncreas provoca la inhibición de la secreción de glucagón y estimula la secreción de insulina, lo que permite controlar la glucemia, disminuyendo la síntesis hepática de glucosa. Cuando los niveles de glucosa en sangre son bajos, GLP-1 no actúa, por lo que no se impide la secreción de glucagón y tiene lugar la gluconeogénesis a nivel hepático, lo que produce que aumenten aún más los niveles posprandiales de glucosa en sangre.



GLP-1 también retrasa el vaciamiento gástrico, por lo que proporciona sensación de saciedad y aumenta la proliferación de las células β -pancreáticas manteniendo su funcionalidad. En personas sanas, el 70% de la producción de insulina se debe a este efecto incretina.

9

Estructura tridimensional de la proteína GLP-1 (PDB 3iol)

En personas que padecen diabetes tipo II este mecanismo está dañado, por lo que se produce un menor efecto de GLP-1 en estómago, páncreas e hígado, lo que conduce a una menor secreción de insulina por parte del páncreas. Además, las células α -pancreáticas continúan produciendo glucagón en situación de hiperglucemia, lo que provoca que el hígado continúe liberando glucosa del hígado en situación posprandial.

Por tanto, los principales efectos a nivel sistémico de la GLP-1 son: estimular la secreción de insulina, inhibir la secreción de glucagón, enlentecer el vaciamiento gástrico, provocando una sensación de saciedad y reduciendo así la necesidad de consumir alimentos, aumentar la proliferación de las células β -pancreáticas y mantener su funcionalidad y mejorar la sensibilidad a la insulina en personas con diabetes tipo II.

Resultados y discusión

Puesto que las incretinas tienen efectos positivos en el organismo relacionados con la diabetes mellitus tipo II, hoy en día están siendo investigados un gran número de moléculas que puedan ejercer un efecto similar al que producen estas hormonas de forma natural.

Existen principalmente tres enfoques para la investigación de nuevos fármacos:

- Agonistas de GLP-1.
- Inhibidores de la enzima dipeptidil peptidasa IV.
- GLP-1 estructuralmente modificado para que sea resistente a la dipeptidil peptidasa IV.

1.- AGONISTAS NATURALES DEL RECEPTOR DE GLP-1

Como ya se ha mencionado previamente, el principal problema por el que no se puede emplear de forma directa la hormona GLP-1 en clínica es su bajo tiempo de semivida debido a la degradación por la DPP-IV. Sin embargo, existe un péptido natural resistente a la DPP-IV, la exendina-4. Esta molécula proviene de la saliva de un lagarto autóctono de América del norte, *Heloderma suspectum* o monstruo de Gila, que habita en regiones áridas y cálidas del norte de México¹⁰.

La exendina-4 es capaz de mimetizar la acción de la GLP-1 teniendo una vida media en plasma muy superior a ella.

1.1.- Exenatida (Byetta®, Bydureon®)



La exenatida es la exendina-4 procedente de síntesis química. Está indicada para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 en combinación con metformina, sulfonilureas y tiazolidinonas en adultos que no hayan alcanzado un control glucémico adecuado con las dosis máximas toleradas de estos tratamientos orales¹¹.

Varios estudios han demostrado que la exenatida es bien tolerada por la mayoría de pacientes, reduciendo los niveles de hemoglobina glicosilada (HbA_{1c}) y evitando episodios de hipoglicemia y demostrando una importante pérdida de peso dosis-dependiente. La exenatida mejora los niveles de proinsulina e insulina basal y mejora la respuesta de las células β -pancreáticas a concentraciones altas de glucosa posprandial en comparación con metformina¹².

Comparándola con la insulina glargina (análogo de insulina humana de larga duración), la exenatida mejora significativamente la funcionalidad de las células β tras un año de tratamiento. Tras la cesión de ambos tratamientos, la función de las células beta así como los niveles de glucosa en sangre volvieron a niveles pre-tratamiento, por lo que se debe mantener para que sea efectivo¹³.

Bydureon es una forma de liberación modificada de exenatida, lo que permite una dosis cada semana en lugar de dos dosis al día como es el caso de Byetta. Esto se debe a que la exendina del fármaco Bydureon se encuentra encapsulada en microesferas de 0.1 mm de PLG (co-polímero de ácido láctico y ácido glicólico)¹⁴ que forman un polvo que debe ser reconstituido previa administración. Tras la inyección subcutánea, las microesferas se hidratan *in situ* y se adhieren unas a otras formando una amalgama que libera el fármaco en un periodo de hasta dos semanas. La matriz de PLG posteriormente se degrada en ácido láctico y ácido glicólico que se eliminan del organismo en forma de dióxido de carbono y agua¹⁵.

Tanto Byetta como Bydureon están comercializadas en España por Astrazeneca Farmacéutica Spain, Byetta en plumas precargadas desde 2008 en dosis de 5 y 10 μ g y Bydureon desde 2013 en plumas precargadas y en viales en dosis de 2 mg.

2. - CONJUGADOS DE EXENATIDA

La exendina-4 cumple con todos los requisitos que se le exigen a las incretinas para el tratamiento de la DM-2 pero tiene una vida media en el organismo una vez inyectada demasiado breve como para ser clínicamente apta y cómoda en su aplicación. Debido a esto, una de las aproximaciones clínicas llevadas a cabo para que pueda ser comercializada es su conjugación con otros compuestos que aumenten su estabilidad *in vivo*.

2.1.- Conjugados de exenatida con albúmina: CJC-1134-PC

CJC-1134-PC es un análogo sintético de exendina-4 conjugado con albúmina recombinante humana. Esta combinación, además de proporcionar mayor tiempo de vida media que el análogo natural tiene una potencia del 90%. Datos de las fases clínicas I y II han demostrado un perfil de tolerancia aceptable y una reducción de la hiperglucemia tras una administración de una dosis semanal. El producto es altamente soluble, lo que permite la inyección subcutánea de pequeño volumen.

2.2.- Conjugados de exenatida con XTEN: Exenatida-XTEN (VRS-859)

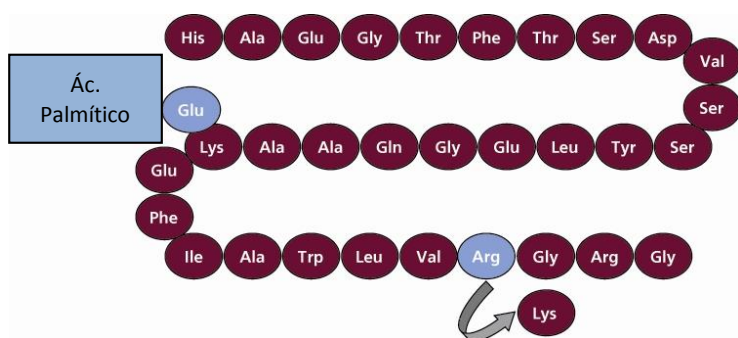
XTEN se define como una fusión de 864 aminoácidos recombinantes con una proteína para aumentar su semivida plasmática. Así por ejemplo la fusión de exenatida con el polipéptido XTEN debería aumentar la semivida plasmática de la exenatida de 2.4 horas a 139 horas¹⁶. Estudios en fase I han confirmado actividad clínica de la exenatida-XTEN en monos y ratones.

La extensión exacerbada de la semivida del fármaco puede inducir la aparición de efectos adversos, pero se ha descubierto que si se fragmenta la secuencia XTEN se puede regular el tiempo de semivida¹⁷. La secuencia XTEN tiene pocos aminoácidos hidrófobos, lo que en ocasiones contribuye a generar inmunogénesis y complicar la manufactura.

La exenatida-XTEN está actualmente en fase II en desarrollo por laboratorios Versartis.

2. ANÁLOGOS SINTÉTICOS DE GLP-1

2.1.- Liraglutida (Victoza®)



La liraglutida es un agonista del receptor de GLP-1 que presenta como ventaja frente a su predecesora exendina una mayor estabilidad una vez inyectada debido por un

lado a la autoasociación, que tiene como resultado una absorción lenta, y a la unión de la molécula a la albúmina, permitiendo una inyección al día en lugar de dos.

Además presenta mayor resistencia a la DPP-IV; esto se debe a una sustitución de una lisina por una arginina en la posición 34 (el 97% de la secuencia es igual que la GLP-1 nativa) y a la unión de la molécula por uno de sus extremos a una molécula de ácido palmítico¹⁸.

La liraglutida se une al receptor de GLP-1 cuando los niveles de glucosa en sangre aumentan. Tiene una vida media de 13 horas, y su funcionamiento depende de los niveles de glucosa en sangre de tal manera que en situación de hiperglucemia se une al receptor de GLP-1 estimulando la secreción de insulina y suprimiendo la secreción de glucagón y en situación de hipoglucemia o normoglucemia se encuentra inactiva.

La liraglutida demostró en estudios de fase I y II un mejor control del nivel glucémico frente a otros antidiabéticos orales, incluyendo otras terapias basadas en análogos de GLP-1. El programa LEAD (Liraglutide Effect an Action Diabetes) demostró que la liraglutida es capaz de reducir los niveles de HbA1c en sangre así como de mejorar la pérdida de peso de los pacientes, reducir la presión arterial y mejorar la funcionalidad de las células β -pancreáticas¹⁹. Al ser análogo de la GLP-1, no induce hipoglucemia.

El uso de la liraglutida se recomienda cuando no se alcanza un correcto control glucémico mediante dieta y ejercicio o hipoglucemiantes orales clásicos (no es un tratamiento de primera línea) debido a que se han registrado aparición de células tumorales en páncreas de roedores. No se han realizado estudios en humanos, pero en caso de que el paciente padezca pancreatitis se recomiendan otras terapias antidiabéticas²⁰.

Esta molécula lleva comercializada en España para el tratamiento de DM2 desde el 2010 por laboratorios Novo Nordisk bajo el nombre comercial de Victoza en dosis de 6 mg/ml. Estudios realizados post-comercialización han demostrado que la liraglutida comparada con exenatida y sitagliptina presenta un mejor control de los niveles de HbA1c, glucosa posprandial y peso corporal.

2.2.- Semaglutida (NN9535)

La semaglutida es un análogo de liraglutida actualmente en desarrollo por Novo Nordisk que presenta una analogía del 94% con la GLP-1 endógena.²¹ Se encuentra en fase III de estudio clínico.

Tiene la misma sustitución de arginina por lisina en la posición 34, pero presenta varias modificaciones con respecto a su predecesora que la hacen apta para el uso clínico: una sustitución de la alanina de la posición 8 por ácido α -aminoisobutírico y una cadena de 18 ácidos grasos (en lugar de 16 que tiene liraglutida) que permite una asociación más fuerte con la albúmina. La sustitución aminoacídica de la posición 8 hace a la semaglutida menos susceptible a la degradación por la DPP-IV y la unión a la albúmina reduce el aclaramiento renal. La vida media de la semaglutida es de 155 a 184 horas, por lo que se prevé que su administración sea de una dosis semanal.

2.3.- Albiglutida (Eperzan®)



La albiglutida es un agonista del receptor de GLP-1 que disminuye los niveles en sangre de hemoglobina glicosilada mediante el estímulo de la secreción de insulina, inhibiendo la secreción de glucagón, retardando el vaciamiento gástrico y simulando sensación de saciedad.

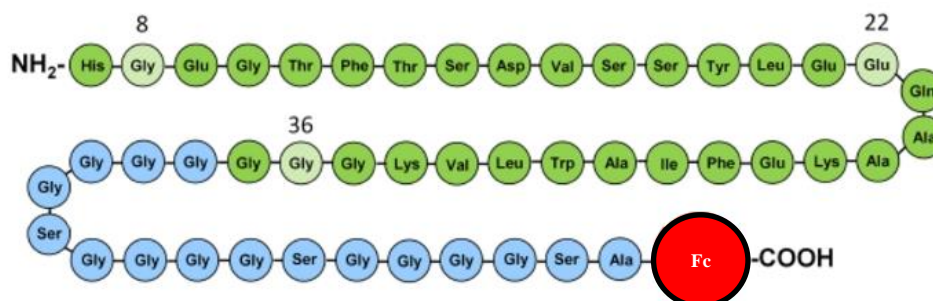
La albiglutida tiene mayor tiempo de vida media comparado con GLP-1 debido a que es resistente a la acción de la dipeptidil peptidasa IV y a que se encuentra fusionada en forma de dímero a albúmina, lo que permite una dosificación de una vez por semana²². La resistencia a la dipeptidil peptidasa IV se debe a la sustitución aminoacídica de alanina por glutamina en el sitio de hidrólisis de la DPP-IV, así como la sustitución de arginina por lisina en la posición 20 ya presente en liraglutida y albiglutida.

Estudios clínicos han demostrado que la albiglutida administrada una vez a la semana en dosis de 30 mg hasta 50 mg (si la respuesta glucémica no es adecuada)²³ retrasa el vaciamiento gástrico y reduce los niveles plasmáticos de HbA1c, pero no ha demostrado ser superior a la liraglutida, ni un efecto de reducción de peso significativo. La albiglutida tiene un perfil de seguridad aceptable aunque si se asocia con otros hipoglucemiantes orales presenta mayor incidencia de efectos adversos gastrointestinales (náuseas, vómitos y diarrea) y reacciones alérgicas en el lugar de inyección. Aun así son necesarios estudios a largo plazo para asegurar que no aparezcan potenciales efectos adversos tras el uso continuado.

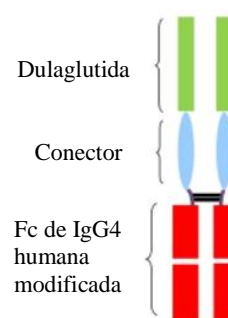
La albiglutida es comercializada en España desde el 1 de Mayo de 2015 por laboratorios Glaxo Smithkline (GSK) bajo el nombre comercial de Eperzan en dosis de 30 y 50 mg.

3.1. - Dulaglutida (Trulicity®)

La dulaglutida es un derivado de la exendina desarrollado por Lilly para el tratamiento de la DM2. Consiste en la unión covalente de la molécula GLP-1-(7-37)NH₂ a una región constante (Fc) de IgG4 humana. Esta unión protege a la dulaglutida de la degradación por la DPP4, lo que permite una única administración semanal²⁴.



Estudios en fase III han demostrado una eficacia similar a la liraglutida en control de los niveles de HbA1c y peso corporal²⁵. Los efectos adversos son los comunes a todos los demás análogos de GLP-1 (náuseas y molestias gastrointestinales)²⁶. Se debe evitar su administración en pacientes con antecedentes familiares de neoplasia múltiple endocrina (MEN 2 por sus siglas en inglés) ya que puede aumentar la incidencia de este cáncer en concreto²⁷.



En septiembre de 2014 fue aprobado por la FDA/EMA su uso en Estados Unidos/Unión Europea bajo el nombre comercial de Trulicity para el tratamiento de la DM2, siendo el quinto análogo a GLP-1 en ser aprobado²⁸.

2.2.- Taspoglutida

La taspoglutida es un análogo sintético de la GLP-1 desarrollado por Roche. Esta molécula tiene un 97% de analogía con GLP-1-(7-36)NH₂²⁹ con modificaciones en las posiciones 8 y 35 de los aminoácidos glicina y alanina por ácido α -aminoisobutírico³⁰.

La taspoglutida era una forma farmacéutica de liberación sostenida ya que estaba asociada a cloruro de zinc, de tal forma que tras la inyección subcutánea se generaba una forma de depósito que permitía una sola administración semanal. Estudios en fase II demostraron una reducción de los niveles de HbA1c, peso corporal y niveles de glucosa en ayunas³¹.

Sin embargo, los estudios se abandonaron en fase III en el año 2010 debido a la gran incidencia y gravedad de los efectos adversos, entre los que se encontraban reacciones de hipersensibilidad en el lugar de inyección, reacciones de hipersensibilidad a nivel sistémico (el efecto adverso más peligroso) y frecuentes náuseas y vómitos³².

La investigación se detuvo en el año 2010 y no ha vuelto a reanudarse.

En la siguiente tabla se recogen todos los fármacos relacionados con GLP-1 revisados en este trabajo:

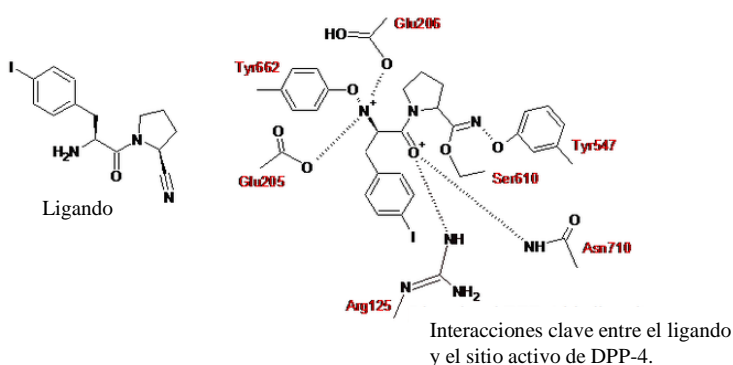
Fármaco	Empresa	Situación	Nombre comercial
1.- Agonistas naturales del receptor de GLP-1			
Exenatida	Astrazenca	Comercializado (2008)	Byetta® Bydureon®
2.- Conjugados de exenatida			
CJC-1134-PC	ConjuChem	Fase II	--
Exenatida-XTEN	Versartis	Fase II	--
3.- Análogos sintéticos de GLP-1			
Liraglutida	Novo Nordisk	Comercializado (2010)	Victoza®
Semaglutida (NN9535)	Novo Nordisk	Fase III	--
Albiglutida	Glaxo Smithkline	Comercializado (2015)	Eperzan®
Dulaglutida	Lilly	Comercializado (2014)	Trulicity®
Taspoglutida	Roche	Abandonado (Fase III)	--

4.- INHIBIDORES DE LA DIPEPTIDIL PEPTIDASA IV.

La dipeptidil peptidasa IV (DPP-IV) es la enzima encargada de la escisión de las incretinas y sus derivados. La segmentación de las incretinas por parte de esta enzima conlleva a su inactivación y pérdida de actividad. Por tanto, la inhibición de la DPP-IV prolonga y mejora la actividad de las incretinas por lo que es una importante diana en el tratamiento de la diabetes mellitus II.

Esta enzima fue descrita por primera vez en 1967. Es una proteasa de serina que corta en el aminoácido posterior a la prolina (se ha demostrado que tiene preferencia por X-Pro por encima de X-Ala, donde X es cualquier aminoácido distinto a prolina. En GLP-1, la secuencia es X-Ala). Tiene una tríada catalítica en el extremo C-terminal compuesta por Ser-Asp-His (orientada de forma inversa comparándola con las proteínas de serasa clásicas) DDP-4 se expresa en la superficie celular de las células de muchos tejidos, incluyendo hígado, riñón, intestino, placenta, próstata, piel, linfocitos y células endoteliales y es una masa soluble de monómeros de aproximadamente 100 kDa³³.

Aunque solo GLP-1 y GIP son sustratos endógenos, basándonos en estudios in vitro podemos encontrar un amplio rango de sustratos potenciales para la DPP-IV entre los que se incluyen somatocrina, bradisinina, alquinas quimioquinas o neuropéptido Y.



Los inhibidores de la DPP-IV suelen tener un grupo electrófilo que puede interactuar con el grupo hidroxilo de la serina del sitio catalítico de la enzima.

Podemos clasificar los inhibidores de la DPP-IV en dos tipos: análogos al sustrato y no análogos al sustrato. Los análogos al sustrato tienen estructuras peptídicas y se unen de forma covalente o no covalente mientras que los no análogos al sustrato siempre se unen de forma no covalente.

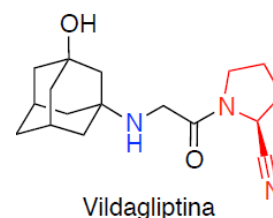
4.1.- Inhibidores análogos al sustrato

Los primeros en ser estudiados fueron los análogos al sustrato. Al empezar a desarrollar análogos al sustrato natural de DPP-IV se encontraron con el problema de que eran poco selectivos con DPP-IV e inhibían también DPP-8 y DPP-9, lo que condujo a reacciones no deseadas. Para evitarlo, se llevaron a cabo estudios SAR, que derivaron en dos líneas de investigación: la serie α , con inhibidores basados en glicina y la serie β con inhibidores basados en β -Alanina³⁴.

En el caso de la serie α , se ha comprobado una alta especificidad por DPP-IV debido a que tienen una prolina en el extremo amino terminal en el carbono 2. Dependiendo del sustituyente del C-2 del anillo de pirrolidina, podemos subdividir la serie α en dos clases:

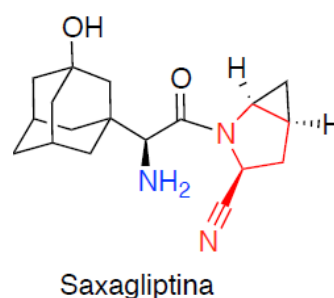
- Inhibidores irreversibles, si el sustituyente es un éster de difenilfosfonato [$-P(O)(OPh)_2$] o ácido O-acilhidroxámico [$CONHOCOR'$].
- Inhibidores reversibles si el sustituyente es ácido borónico, un grupo nitrilo o hidrógeno.

Los más ampliamente estudiados son los inhibidores basados en 2-ciano pirrolidina pertenecientes a la segunda clase debido a que se comporta de forma similar a la prolina y a que el ciano de la posición 5 de la pirrolidina proporciona una estabilidad que hace a estos compuestos adecuados para su administración oral. La vildagliptina (Galvus®, Zomelis®, Jaira®) es el buque insignia de esta serie.

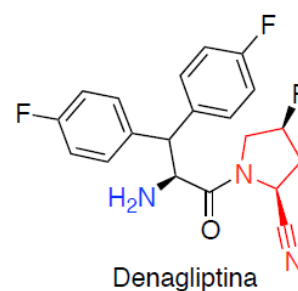


Uno de los principales problemas encontrados al usar derivados de la 2-ciano pirrolidina fue que presentaban baja estabilidad en solución debido a la participación del grupo ciano en una ciclación intramolecular generando así un producto inactivo.

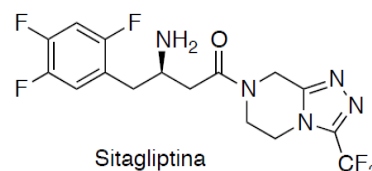
El problema se solucionó mediante la introducción de un anillo de ciclopropilo fusionado en la pirrolidina. Esto condujo a la identificación de los inhibidores basados en cis-4,5-metanoprolin-nitrilos, como la saxagliptina (Onglyza®).



La incorporación de un fluoro en cis en C-4 del anillo de la 2-cianopirrolidina desembocó en el descubrimiento de una nueva serie de inhibidores estables. Un ejemplo de esta serie es la denagliptina, la primera de esta serie en ser descubierta, abandonada en fase III debido a su inestabilidad y posterior inactivación in vivo.

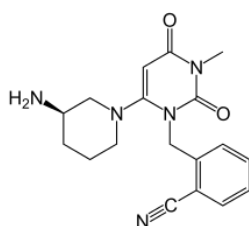


En cuanto a la serie β , mediante High Throughput Screening (HTS) se han encontrado compuestos basados en β -amino amidas como la sitagliptina con una elevada afinidad con DPP-IV.



4.2.- Inhibidores no análogos al sustrato

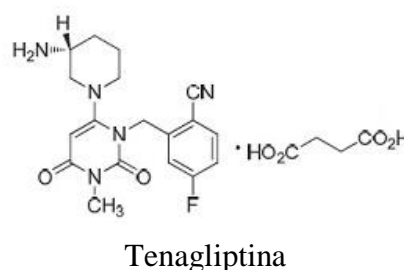
Los inhibidores no peptidomiméticos son radicalmente distintos a los inhibidores análogos al sustrato en términos de estructura y número de compuestos: los no peptidomiméticos son mucho más numerosos³⁵, pero en la mayoría de los casos se ha demostrado mediante cristalografía de rayos X que interaccionan correctamente con el sitio activo de DPP-IV.



Alogliptina

Un ejemplo de esta serie es la alogliptina, comercializada en Japón bajo el nombre comercial de Nesina®.

Otro ejemplo es la tenagliptina, comercializada en Japón 1 de Marzo de 2015 bajo el nombre de Zafatek®³⁶.



En la siguiente tabla se resumen los inhibidores de DPP-IV ya comercializados o que han sido estudiados:

Fármaco	Empresa	Situación	Nombre comercial
1.- Derivados de 2-cianopirrolidina			
Vildagliptina	Novartis (2007)	Comercializado	Galvus® Zomelis® Zaira®
Saxagliptina	Bristol-Myers Squibb / Astra Zenca (2010)	Comercializado	Onglyza®
Anagliptina	Sanwa Kagaku Kenkyusho / Kowa (2012)	Comercializado (Japón)	Suiny®
Melogliptina (GRG-8200)	Glenmark	Abandonado fase III (2014)	--
Bisegliptina (KRP-104)	Kyorin / ActiveX	Fase III	--
Denagliptina (GW823093C)	GSK	Abandonado en fase III	--
ABT-279	Abott	Abandonado	--
NVP DPP-728	Novartis	Fase II	--
2.- Otras pirrolidinas			
Sitagliptina	Merck	Comercializado	Januvia®
Teneligliptina	Mitsubishi Tanabe Pharma / Daiichi Sankyo	Comercializado	Tenelia®
Gosogliptina (PF 00734200)	Pfizer	Abandonado fase III	--
Carmegliptina (R1579)	F. Hoffman-La Roche	Fase II	--
Omarigliptina (MK-3102)	Merck	Fase III	--
3.- Inhibidores sin analogía con el sustrato			
Linagliptina	Boehringer Ingelheim / Eli Lilly	Comercializado	Trajenta®
Gemigliptina	LG Life Sciences	Comercializado (Corea)	Zemiglo®
Trelagliptina (SYR-472)	Takeda	Comercializado (Japón, 1 de Marzo de 2015)	Zafatek®
Alogliptina	Takeda	Comercializado	Nesina®

Conclusiones

El tratamiento de la diabetes tipo II siguiendo la línea de las incretinas presenta importantes ventajas respecto a los hipoglucemiantes orales, como la baja incidencia de episodios de hipoglucemia y la pérdida de peso y regeneración de las células β -pancreáticas que mejora la resistencia del organismo del paciente a la insulina, así como la reducción en la gran mayoría de los casos de HbA1c, lo que implica que los tratamientos basados en incretinas son eficaces a medio y largo plazo.

Sin embargo, aún queda mucho por investigar ya que todos los análogos de GLP-1 se administran mediante inyección subcutánea con intervalos de dosificación de entre 2 veces al día a una semana como máximo (dependiendo del análogo) lo cual para el paciente representa una posología incómoda y no muy agradable.

Aunque a día de hoy está más que demostrada la eficacia de los análogos de incretinas, quedan muchos aspectos por mejorar, y dado que la incidencia de la diabetes tipo II está aumentando de manera global debido a la mala alimentación y el sedentarismo, la investigación, descubrimiento y evolución de este tipo de fármacos representa una posible mejora del estilo de vida de millones de personas en todo el mundo.

Referencias

- ¹ Medline Plus [Internet]. Wisse B.: University of Washington School of Medicine, Seattle, WA. Type II diabetes [actualizado 8 de mayo de 2014, acceso 15 marzo de 2015]. Disponible en: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/000313.htm>
- ² Shaw, J. E.; Sicree R. A.; Zimmet P. Z. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract.*, **2010**, 87(1): 4-14
- ³ Chaves Ortiz, R.; de la Vega, R. B., de la Vega, E. B. Hipoglucemiantes orales: propiedades farmacológicas y usos terapéuticos. *Rev. posgrado Via. Cátedra Med.*, **2001**, 106: 8-12
- ⁴ Zawulich, W. S.; Bonnet-Eymard, M.; Zawulich K. C. Glucose-induced desensitization of the pancreatic beta-cell is species dependent. *Am J Physiol Endocrinol Metab.*, **1998**, 275 (6): 917-924
- ⁵ Arechavaleta Granell, R. El efecto fisiológico de las hormonas incretinas. *Johns Hopkins University Press*, **2006**, 6 (7A).
- ⁶ Drucker, D. J. Minireview: The Glucagon-Like Peptides. *Endocrinology*, **2001**, 142(2): 521-527
- ⁷ Vahl, T. P.; Paty, B. W.; Fuller, B. D.; Prigeon, R. L.; D'Alessio, D. A. Effects of GLP-1-(7-36)NH₂, GLP-1-(7-37), and GLP-1- (9-36)NH₂ on Intravenous Glucose Tolerance and Glucose-Induced Insulin Secretion in Healthy Humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, **2003**, 88 (4): 1772-1779
- ⁸ Drucker, D. J. GLP-1(9-36)AMIDE. Glucagon.com [Base de datos en Internet]. [Actualizado 8 de Octubre de 2013]. Disponible en: <http://www.glucagon.com/glp1amide.html>
- ⁹ <http://www.rcsb.org/pdb/explore.do?structureId=3iol>
- ¹⁰ Menéndez Ramos, J. C.; Villacampa, M. Péptidos, lagartos y diseño de fármacos. Agentes antidiabéticos relacionados con las incretinas. *Anales de la Real Academia Nacional de Farmacia*, **2013**, 79 (4): 580-612
- ¹¹ European Medicines Agency. Ficha técnica: Byetta. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR__Product_Information/human/000698/WC500051845.pdf
- ¹² Buse, J. B.; Henry, R. R.; Han J.; Kim, D. D.; Fineman, M. S.; Baron, A. D. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in sulfonylurea-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, **2004**, 27(11): 2628-35
- ¹³ Diamant, M.; Van Gaal, L.; Guerci, B.; Stranks, S.; Han, J.; Malloy, J.; Boardman, M. K.; Trautmann, M. E. Exenatide once weekly versus insulin glargine for type 2 diabetes (DURATION-3): 3-year results of an open-label randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.*, **2014**, 2 (6): 464-473

-
- ¹⁴ Micromedex Consumer Medication Information. Exenatide (Injection). Pubmed Health, [Publicado el 1 de Mayo de 2015]. Disponible en:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMHT0010244/?report=details>
- ¹⁵ DeYoung, M. B.; MacConell, L.; Sarin, V.; Trautmann, M.; Herbert, P. Encapsulation of Exenatide in Poly-(d,l-Lactide-Co-Glycolide) Microspheres Produced an Investigational Long-Acting Once-Weekly Formulation for Type 2 Diabetes. *Diabetes Technol Ther.*, **2011**, *13*(11): 1145–1154.
- ¹⁶ Schellenberger V, Wang CW, Geething NC, Spink BJ, Campbell A, To W, Scholle MD, Yin Y, Yao Y, Bogin O, Cleland JL, Silverman J, Stemmer WP. (2009). A recombinant polypeptide extends the in vivo half-life of peptides and proteins in a tunable manner. *Nat Biotechnol.*, **2009**, *27*(12):1186-90.
- ¹⁷ Versartis [sede Web]. Versartis Initiates First Clinical Trial for New Diabetes Drug VRS-859 (exenatide-XTEN) Phase I Study for Monthly Dosing of Type 2 Diabetes Mellitus Drug. [Publicado el 22 de Junio de 2010, Consultado el 20 de abril de 2014]. Disponible en:
<http://www.marketwired.com/press-release/versartis-initiates-first-clinical-trial-new-diabetes-drug-vrs-859-exenatide-xten-1279531.htm>
- ¹⁸ Vilsboll, T. Liraglutide: a new treatment for type 2 diabetes. *Drugs Today*, **2009**, *45* (2):101-13.
- ¹⁹ Peters, K. R. Liraglutide for the treatment of type 2 diabetes: a clinical update. *Am J Ther.* **2013**, *20* (2):178-88.
- ²⁰ European Medicines Agency. Ficha técnica: Victoza. Disponible en:
http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR__Product_Information/human/001026/WC500050017.pdf
- ²¹ Kapitza, C.; Nosek, L.; Jensen, L.; Hartvig, H.; Jensen, C. B.; Flint, A. Semaglutide, a once-weekly human GLP-1 analog, does not reduce the bioavailability of the combined oral contraceptive, ethinylestradiol/levonorgestrel. *J Clin Pharmacol*, **2015**, *55* (5): 497–504
- ²² St Onge, E. L.; Miller, S. A. Albiglutide: a new GLP-1 analog for the treatment of type 2 diabetes. *Expert Opin Biol Ther.* **2010**, *10*(5):801-6.
- ²³ Muscogiuri, G.; Gastaldelli, A. Albiglutide for the treatment of type 2 diabetes. *Drugs Today*. **2014**, *50* (10): 665-78
- ²⁴ Jimenez-Solem, E.; Rasmussen, M. H.; Christensen, M.; Knop, F. K. Dulaglutide, a long-acting GLP-1 analog fused with an Fc antibody fragment for the potential treatment of type 2 diabetes. *Curr Opin Mol Ther.*, **2010**, *12* (6): 790-7
- ²⁵ Thompson, A. M.; Trujillo, J. M. Dulaglutide: the newest GLP-1 receptor agonist for the management of type 2 diabetes. *Ann Pharmacother.*, **2015**, *49*(3): 351-9

-
- ²⁶ Edwards, K. L.; Minze, M. G. Dulaglutide: an evidence-based review of its potential in the treatment of type 2 diabetes. *Core Evid.*, **2015**, 9;10: 11-21
- ²⁷ Medline Plus [Base de datos en Internet]. Dulaglutide Injection [Actualizado el 15 de Diciembre de 2014, consultado el 17 de Mayo de 2015]. Disponible en:
<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/druginfo/meds/a614047.html>
- ²⁸ Morgan Liscinsky. FDA approves Trulicity to treat Type II Diabetes. *U.S. Food and Drug Administration. September 18, 2014.*
- ²⁹ Retterstøl, K. Taspoglutide: a long acting human glucagon-like polypeptide-1 analogue. *Expert Opin Investig Drugs.*, **2009**, 18 (9):1405-11
- ³⁰ Dong, J. Z.; Shen, Y.; Zhang, J.; Tsomaia, N.; Mierke, D. F.; Taylor, J. E. Discovery and characterization of taspoglutide, a novel analogue of human glucagon-like peptide-1, engineered for sustained therapeutic activity in type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.*, **2011**, 13(1): 19-25.
- ³¹ Hollander, P.; Lasko, B.; Barnett, A. H.; Bengus, M.; Kanitra, L.; Pi-Sunyer, F. X.; Balena, R. Effects of taspoglutide on glycemic control and body weight in obese patients with type 2 diabetes (T-emerge 7 study). *Obesity (Silver Spring).*, **2013**, 21(2): 238-47
- ³² Rosenstock, J.; Balas, B.; Charbonnel, B.; Bolli, G. B.; Boldrin, M.; Ratner, R.; Balena, R. The Fate of Taspoglutide, a Weekly GLP-1 Receptor Agonist, Versus Twice-Daily Exenatide for Type 2 Diabetes. The T-emerge 2 trial. *Diabetes Care.*, **2013**, 36(3): 498-504
- ³³ Wiedeman, P. DPP-IV Inhibition: Promising Therapy for the Treatment of Type 2 Diabetes, *Progress in Medical Chemistry*, **2007**, 45: 71-73
- ³⁴ Gupta, R.; Walunj S. S.; Tokala R. K.; Parsa, K. V.; Singh, S. K.; Pal, M. Emerging drug candidates of dipeptidyl peptidase IV (DPP IV) inhibitor class for the treatment of Type 2 Diabetes. *Curr Drug Targets.*, **2009**, 10(1):71-87
- ³⁵ Ram Najar Kushwaha, W. Haq and S. B. KattiRam Najar Kushwaha, W. Haq and S. B. Katti (2014). Discovery of 17 Gliptins in 17-Years of Research for the Treatment of Type 2 Diabetes: A Synthetic Overview. *Chemistry & Biology Interface*, **2014**, 4(3): 137-162
- ³⁶ Takeda Pharmaceutical Company Limited [sede Web]. New Drug Application Approval of Zafatek® Tablets for the treatment of Type 2 Diabetes in Japan. *Osaka, Japan*, **March 26, 2015**. Disponible en:
https://www.takeda.com/news/2015/20150326_6953.html.